AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT, MÜNSTER
Direktor: Prof. Dr. med. L. Lendle.

Über den Einfluss von hypertonen Lösungen auf die Ausscheidung von intravenös zugeführten Natriumsalizylat

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster (Westf.)

vorgelegt von
WILLY WALLMEYER (approb. Arzt)
aus Greven i. Westf.

1937

Buchdruckerei Theodor Cramer. Greven i. Westf.

Dekan: Prof. Dr. J. Mayr.

Referent: Doz. Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Prof. Dr. med. L. Lendle.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.).

Ueber den Einfluß von hypertonen Lösungen auf die Ausscheidung von intravenös zugeführtem Natriumsalizylat.

Eine wesentliche Eigenschaft aller Säugetiere ist das annähernde Gleichbleiben des osmotischen Druckes. Diese von Höber[1]) hervorgehobene Homoiosmie gilt nicht für den ganzen Körper, sondern nur für das Blut. Der osmotische Druck der einzelnen Organe, Gewebe und Säfte stellt sich auf den des Blutes, der Normalflüssigkeit, ein. Konzentrationsschwankungen in den Geweben werden durch den Lebensvorgang, durch den Stoffwechsel, hervorgerufen, indem große Nährstoffmoleküle in kleinere zerfallen oder indem kleinere Moleküle zu größeren aufgebaut werden. Wir haben also ständig im Organismus eine Aenderung der osmotischen Konzentrationen, Konzentrationsschwankungen, ohne die ein Stoffwechselaustausch nicht stattfinden kann. Eine Gleichheit der Verteilung würde, wie Höber[1]) sich ausdrückt, den Tod bedeuten. Neben den Nährstoffmolekülen wird die osmotische Konzentration besonders von den Salzen, den einzelnen Elektrolyten, aufrechterhalten, die den normalen Quellungszustand der Kolloide gewährleisten. Mittlerer normaler osmotischer Druck des Blutes besteht nur bei gesunden Tieren, die mindestens 24 Stunden gehungert haben. Eine Erhöhung des osmotischen Druckes des Blutes ist stets die Folge des Eindringens löslicher, osmotisch wirksamer Stoffe ins Blut, die einmal von außen stammen können (konzentrierte Nahrungsmittel) oder aber im Stoffwechsel der lebenden Organe gebildet werden (Drüsen-, Muskelarbeit). Ungenügende Ausscheidung der löslichen Substanzen, die dem Blute vom Gewebe zugeführt werden, kann gleichfalls zu einer Erhöhung des osmotischen Druckes führen. Diese Zunahme des osmotischen Druckes sehen wir als Folge einer veränderten, pathologischen Funktion der Ausscheidungsorgane auftreten. Eine Abnahme des osmotischen Druckes wird lediglich durch einen veränderten Austausch des Wassers zwischen dem Orga-

[1]) Höber: Physik. Chemie der Zelle u. Gewebe, Verlag Engelmann, Leipzig 1911.

nismus und der Außenwelt hervorgerufen, entweder durch übermäßige Zufuhr von Wasser bzw. hypotonen Lösungen in den Körper oder durch eine Behinderung der Ausscheidung von aufgenommenen Getränken wie auch des sich im Körper ständig neubildenden Verbrennungswassers. Starke Steigerung der Tätigkeit von Drüsen, die hypertone Lösungen ausscheiden, läßt eine Abnahme des osmotischen Druckes im Blut eintreten. Umgekehrt führt eine übermäßige Tätigkeit von Drüsen, die hypertone Lösungen ausscheiden, zu einer Zunahme des osmotischen Druckes im Blut. Sind die Veränderungen des osmotischen Drukkes im Blut nicht zu hochgradig, so werden diese unter normalen Bedingungen vom Körper rasch ausgeglichen, ohne daß die Funktion der lebenswichtigen Organe gestört wird. Der osmotische Druck des Blutes stellt sich auf seinen normalen Durchschnittswert wieder ein. Hinsichtlich der Schnelligkeit des Wiedereintritts der Normalbedingungen ergeben sich erhebliche Unterschiede. Erhöhungen des osmotischen Druckes treten leichter auf als Erniedrigungen, sie gehen auch langsamer zurück. Hierbei ist von Wichtigkeit, durch welche Substanzen der osmotische Druck erhöht wird. Die Wiederherstellung des normalen osmotischen Druckes ist weitgehend vom Funktionszustand der Organe abhängig, die an dieser Regulierung beteiligt sind. An dieser Regulierung sind alle Gewebe beteiligt, die aus kolloidalen Substanzen aufgebaut sind. Der Organismus hat hierbei das Bestreben, zu dieser Osmoregulation vorwiegend wenig differentiertes Gewebe heranzuziehen und nicht hochentwickeltes Gewebe mit spezifischen Funktionen. Die Regulierung des osmotischen Druckes des Blutes geht verhältnismäßig schnell vor sich, die endgültige Wiederherstellung der normalen osmotischen Beziehungen im gesunden Körper erfordert wesentlich längere Zeit. Sie ist das Werk der Ausscheidungsorgane und zwar der Niere und des Darmrohres für osmotisch wirksame Substanzen, der Lungen und der Haut für das Wasser. Der Mechanismus der Regulierung des osmotischen Druckes ist sehr kompliziert und noch wenig erforscht. Es sind hieran chemische, physikalisch-chemische und physiologische Vorgänge beteiligt. Sicher erfolgt ein Teil dieser Regulierungsvorgänge rein physikalisch, ein anderer unter Beteiligung des Nervensystems. Hier ist vor allem die Veränderung der Blutverteilung und der Gefäßdurchlässigkeit von Bedeutung. Der Nachweis einer Verminderung des osmotischen Druckes im Blut durch

intravenöse Zufuhr von Wasser und hypertonen Salzlösungen läßt sich nur unter besonderen Bedingungen erbringen. Hunde, die einige Tage gehungert haben und denen am Versuchstage Kalomel gegeben wurde, zeigen eine erhebliche Verminderung des osmotischen Druckes im Blut, wenn ihnen intravenös Wasser oder hypotone Salzlösungen zugeführt werden. Die Menge dieser Lösungen muß hierbei mindestens 5—10% der Blutmenge betragen. Bei normalen Tieren tritt hierbei noch keine Senkung des osmotischen Druckes auf. Hieraus geht hervor, daß sehr feine Regulationsvorgänge Veränderungen des osmotischen Druckes sehr schnell wieder ausgleichen. Das ins Blut injizierte Wasser ist in wenigen Minuten aus dem Blut ausgetreten. Da keine hydrämische Plethora besteht, sind eine Reihe von Vorgängen auszuschließen, vor allem eine Abgabe von Substanzen aus dem Gewebe ins Blut. Auch eine Zunahme der Dissoziation der Salzverbindungen und ein Zerfall von Eiweiß-Salzverbindungen im Blut kommen nicht in Betracht. Das Wasser wird vielmehr infolge Aufnahme durch die Zellelemente gebunden, besonders durch die roten Blutkörperchen, die hierbei unter Wasseraufnahme anschwellen. Ferner sind an diesen Vorgängen die Leucocyten des Blutes und die Zellen des gesamten Organismus beteiligt, z. B. die der Leber, Nieren, Lungen, die Fasern des quergestreiften Muskels, Stützgewebe, Bindegewebe und die Grundsubstanz des Körpers. Die endgültige Regulierung wird besonders durch sekretorische Vorgänge bedingt. Die Speicheldrüsen scheiden einen weniger konzentrierten Speichel aus, die Nieren einen verdünnteren Harn, wie ganz allgemein die Sekrete wasserreicher sind als im normalen Zustand. Die Schweißdrüsensekretion ist gesteigert, auch eine stärkere Wasserausscheidung in den Magen ist beobachtet worden. Die Wasseraufnahme der Zellen bei Einfuhr von hypotonen Lösungen ist bei der großen Menge von Zellen und wegen der großen Ausdehnung der Absorptionsfläche nur sehr gering, erklärt aber die Schnelligkeit des Vorgangs. Durch den veränderten Quellungszustand der Zellen wird die Zirkulation verändert, einmal indem die Blut- und Lymphgefäße komprimiert werden, dann aber auch dadurch, daß die Viscosität des Blutes infolge Anschwellung der roten und weißen Blutkörperchen zunimmt. Eine hypotone Lösung verschlechtert die Strömung in der vena renalis, führt zu einer Verkleinerung der Niere, die blaß aussieht und sich hart anfühlt, während eine hypertone Lösung

umgekehrt eine Vergrößerung der Niere und Herabsetzung der Härte zur Folge hat. Werden hypertone Lösungen ins Blut gebracht, so tritt eine mehr oder minder große Erhöhung des osmotischen Druckes auf, die längere Zeit, unter Umständen stundenlang, bestehen bleibt. Daraus geht hervor, daß der Organismus Erhöhungen der molekularen Konzentration des Blutplasmas sehr viel schlechter auszugleichen imstande ist als Erniedrigungen der molekularen Konzentration. Gleichzeitig mit der Zufuhr bildet sich eine hydrämische Plethora, indem aus dem Gewebe Wasser ins Blut strömt und das Blut verdünnt. Diese Veränderung des Blutes durch die Gewebsflüssigkeit, die einen niedrigeren Salz- und Eiweißgehalt als das Blut hat, vermindert die Viscosität des Blutes und die Blutdichte. Mit dem Gewebswasser strömen plasmafremde und körpereigene Substanzen ins Blut, Blutgerinnung fördernde Stoffe, sowie Stoffwechselschlakken. Die Wasserabgabe des Gewebes führt zu einer Abnahme der Sekretion der Drüsen, Speicheldrüsen, Magen- und Darmdrüsen und Niere. Die Möglichkeit einer Wasserentziehung der Gewebe setzt das Bestehen eines gewissen Vorrats von Wasser im Körper voraus.

Bei Hungertieren und bei Tieren, die größere Wasserverluste gehabt haben, wie auch bei gewissen Tierarten (Katzen) können sich erhebliche Schädigungen einstellen. Das Zentralnervensystem kommt in einen Zustand der erhöhten Reizbarkeit, die sich in Krämpfen äußert. Daß diese Krämpfe zentralen Ursprungs sind, läßt sich dadurch beweisen, daß sie durch eine Narkose unterdrückbar sind. Die Hauptmenge des Gewebswassers liefert die Muskulatur, die überhaupt auf Störungen des Wasserhaushalts besonders leicht anspricht. Auch das Bindegewebe um die Gefäße herum und das Nervensystem verliert Wasser, während der Darm im ganzen wasserreicher wird. Die hydrämische Plethora führt zu einer Erweiterung der Gefäße, einer Erhöhung des Kapillardruckes und zu einer erhöhten Störungsgeschwindigkeit des Blutes. Die Widerstände im Gefäßsystem sind infolge der herabgesetzten Blutviskosität verringert. Wie Hildebrandt[2]) nachwies, wird der Blutabfluß aus der Pfortader und vena femoralis gesteigert und damit der Blutzustrom zum

[2]) Berichte über Phys. u. exp. Pharm. 76, 107, 1934.

Herzen und Coronardurchblutung erhöht. Die Ernährung des Herzens wird hierdurch verbessert, sodaß die Herzleistung steigt. Bei Verwendung von hypertonen Traubenzuckerlösungen kommt noch der Nährwert des Traubenzuckers hinzu, der vom Herzen sehr leicht verwertet wird. Diese erste Phase der Wirkung hypertoner Lösungen tritt bei allen hypertonen Lösungen ein. Sie ist ein rein osmotischer Vorgang. Da das Blut das Bestreben hat, sein normales Volumen konstant zu erhalten — maßgeblich dürfte vor allem der Eiweißgehalt sein, der bei der hydrämischen Plethora prozentual verringert ist — tritt in der zweiten Phase eine Entleerung des Blutgefäßsystems auf. Es geschieht zunächst dadurch, daß ein Teil der Flüssigkeit in das Lymphsystem übertritt. Der Lymphstrom im Ductus thoracicus ist sehr stark erhöht. Sind in gewissen Gefäßgebieten Durchblutungstörungen vorhanden, treten lokale Oedeme auf. Ferner tritt eine Wasserverschiebung und damit ein Uebertreten von zugeführten Salzen in die interstitiellen Flüssigkeiten der Gewebe und Organe auf. Diese Wasserverschiebung wie auch die Stärke der Hydrämie ist weitgehend von der Natur der injizierten hypertonen Lösungen abhängig. Eine Verbindung wird umso leichter ins Gewebe eintreten, je leichter diffusibel es ist. So ist die Hydrämie, die sich leicht an der Veränderung des Hämoglobingehaltes erkennen läßt, am stärksten beim Natriumsulfat, es folgt das Natriumphosphat, das Natriumacetat und das Natriumchlorid (vgl. Limbeck[3]) und Fischer[4]). Es bestehen hier also Beziehungen zu den Anionenreihen im Sinne Hofmeisters. Die Hofmeister'schen Reihen konnte Höber[5]) an der Permeabilität für verschiedene Natriumsalze an den Erythrocyten feststellen. Die Hämolyse ist, in schwach hypotoner Lösung gefunden, am stärksten bei Jodid, es folgen der Reihe nach Rhodanid, Nitrat, Bromid, Chlorid, Sulfat. Die Permeabilitätsveränderungen sind die Folge einer kolloidalen Zusandsänderung. Die endgültige Wiederherstellung des normalen osmotischen Druckes wird durch die Niere und das Darmrohr bewerkstelligt. Auch an der Wasserausscheidung der Niere lassen sich die Hofmeister'schen Reihen erkennen. Die entquellend wirkenden Salze im Sinne Hofmeisters, Natriumsulfat, -phosphat und -acetat, wirken stärker diuretisch als die quellend wirkenden Salze Chlorid und Jodid. Die veränderte

---

[3]) Limbeck: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 25, S. 75, 1889.
[4]) Fischer: Inaugural-Dissertation, Münster 1915.
[5]) Höber: Biochem. Z. Bd. 14, S. 209, 1908.

Wasserverschiebung im Körper und eine veränderte Permeabilität der Membranen, die besonders von der Natur der zugeführten Stoffe abhängig ist, muß aber die Wirkung von gleichzeitig zugeführten Giften verändern.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, wie die Ausscheidung von Natrium salizylicum durch Zufuhr der verschiedensten hypertonen Lösungen verändert wird.

Für die Untersuchung der Frage, in welcher Weise die Ausscheidung von zugeführten Pharmaca durch hypertone Lösungen verändert wird, sind besonders die Stoffe geeignet, die im Körper nicht verändert werden und lediglich durch die Nieren ausgeschieden werden. Eine Verbindung, die diese Voraussetzung erfüllt, sind Salze der Rhodanwasserstoffsäure. Goldmann[6]) untersuchte bei Kaninchen den Einfluß von hypertonen Lösungen auf die Ausscheidung von intravenös zugeführten Natriumrhodanid und stellte fest, daß die Ausscheidung des Rhodans durch die hypertonen Lösungen stark verändert wird. Alle hypertonen Lösungen beschleunigen die Ausscheidung des Rhodanids; eine Ausnahme bilden Natriumsulfat und Harnstoff. Das Natriumsulfat hemmt die Ausscheidung in den ersten acht Stunden, führt dann aber zu einer beschleunigten Ausscheidung.

Die dem Organismus zugeführte Salizylsäure wird z. T. im Gewebe zerstört und z. T. unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Die Ausscheidung der Salizylsäure geht sehr schnell vor sich und ist bereits nach einigen Stunden beendet. Hierbei ist die Darreichungsform von ausschlaggebender Bedeutung. Bei peroraler Zufuhr setzt die stärkste Ausscheidung bereits in den ersten 4 Stunden ein, bei intravenöser Zufuhr aber erst zwischen der 4. und 8. Stunde, wie die Untersuchungen von Mendel[7]) gezeigt haben. Schweitzer[8]) untersuchte im hiesigen Institut den Einfluß einer Reihe von hypertonen Lösungen der gleichen Lösung, die in meiner vorliegenden Arbeit zur Verwendung kamen, auf die Ausscheidung von intraabdominal zugeführtem Natriumsalicylat. Harnstoff vermindert sehr stark die Ausscheidung, Traubenzucker und Natriumsulfat sind wirkungslos, während alle übrigen untersuchten hypertonen Lösungen die Ausscheidung erheblich beschleunigen.

---

[6]) Goldmann: Inaugural-Dissertation (in Vorbereitung).
[7]) Mendel in Stejskal: Neue therapeutische Wege, Safar-Verlag Wien u. Leipzig, 1924, S. 8.
[8]) Schweitzer: Inaugural-Dissertation, Münster (in Vorbereitung).

Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen mit einem Gewicht von rund 2,5 kg. Die Versuche wurden im Sommer vorgenommen, sämtliche Tiere wurden gleichmäßig mit Grünfutter ernährt. In einem 100 ccm Kölbchen wurde die gewonnene Harnmenge mit 5 ccm gesättigter Zinksulfatlösung, Phenolphthalein und Natronlauge versetzt bis eine Rotfärbung auftrat, die wieder durch Zinksulfat beseitigt wurde. Das bei der Umsetzung entstehende Zinkhydroxyd adsorbiert sämtliche Harnfarbstoffe und fällt außerdem die Phosphate als Zinkphosphat aus. Gleichzeitig werden auch die Harnsäure und das Kreatinin niedergeschlagen. Nach Auffüllung bis zur Marke wurde der Kolbeninhalt nach 24-stündigem Stehen auf einer Porzellannutsche abgesaugt. Das völlig farblose Filtrat reagierte neutral. Die Bestimmung der Salizylsäure im Filtrat wurde kolorimetrisch vorgenommen. Zum Nachweis der Salizylsäure wurde 10 ccm einer 0,5%igen Eisenchloridlösung und 10 ccm des vorbehandelten Harnfiltrates zusammengebracht, was eine violette Färbung ergab. Ein sich nach einigen Stunden bildender geringer rostbrauner Niederschlag wurde durch Filtrieren beseitigt. Als Vergleichslösung zur kolorimetrischen Bestimmung wurde eine Natrium salizylicum-Lösung von 1:3 000 benutzt. War die Farbe der zu bestimmenden Harnmenge stärker als die Vergleichslösung, war eine entsprechende Verdünnung notwendig. Die kolorimetrische Messung wurde mit dem Helliges-Universal-Kolorimeter ausgeführt. Die Brauchbarkeit dieser Methode wurde zunächst durch Zusatz einer bestimmten Menge Natriumsolizylat zum normalen Harn festgestellt. Hierbei zeigte sich nach einer Reihe von Vorversuchen, daß keine Salizylsäure an dem Zinkhydroxydniederschlag absorbiert war.

Normalversuch.

Bevor der Einfluß der hypertonen Lösungen auf die Ausscheidung von intravenös zugeführtem Natriumsalizylat untersucht wurde, wurde zunächst in Vorversuchen ermittelt, wie sich die verschiedenen Zuführungsarten auf die Ausscheidung auswirken. Diese Versuche wurden mit einer isotonen Natriumsalizylatlösung angestellt. Eine 2,5%ige Natrium salizylicum-Lösung hat die gleiche osmotische Konzentration einer isotonen Natriumchloridlösung. Von dieser Lösung wurden jeweils 20 ccm (= 0,5 g Natriumsalizylat) Kaninchen peronal, mit der Schlundsonde, subkutan, intravenös und intraabdominal zugeführt. Die nach der 2., 4., 8. und 24. Stunde ermittelten Werte sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Von 0,5 g Natrium salizylicum wurden ausgeschieden:

innerhalb Stdn.	mg	Mittelwert pro Stunde	Gesamtmenge nach Std. in mg	Gesamtmenge nach Std. in %	Darreichungsart
1 — 2	20 0	10.0	20.0	4.0	peroral
2 — 4	20.0	10.0	40.0	8.0	
4 — 8	10.0	2.5	50.0	10.0	
8 — 24	8.0	0 5	58.0	11.6	
1 — 2	13.0	6.5	13.0	2.6	subkutan
2 — 4	10.0	5.0	23.0	4.6	
4 — 8	27.0	6.8	50.0	10.0	
8 — 24	27.0	1.7	77.0	15.4	
1 — 2	32.0	16.0	32.0	6.4	intravenös
2 — 4	24.0	12.0	56.0	11.2	
4 — 8	13.0	3.25	69.0	13.8	
8 — 24	12.0	0.8	81.0	16.2	
1 — 2	36.0	18.0	36.0	7,2	intra-
2 — 4	34.0	17.0	70.0	14.0	abdominal
4 — 8	60.0	15.0	130.0	26.0	
8 — 24	0.0	0.0	0.0	26.0	

Aus den Versuchen geht hervor, daß vom zugeführten Natriumsalizylat nur ein geringer Teil durch die Nieren ausgeschieden wird. Der größte Teil wird im Organismus verbrannt. Die schnellste Ausscheidung erfolgt bei intraabdominaler Zufuhr, die langsamste bei subkutaner Zufuhr. Während bei peroraler, intravenöser und intraabdominaler Zufuhr die Hauptmenge der Salizylsäure bereits in den ersten 4 Stunden ausgeschieden wird, erfolgt die Hauptausscheidung bei subkutaner Zufuhr erst später.

In den folgenden Versuchen wurde 0,5 g Natriumsalizylat in 10 ccm der hypertonen Lösung gelöst und langsam innerhalb

von 5 Minuten in die Ohrvene injiziert. Irgendwelche sichtbaren Veränderungen wurden in keinem Falle an den Kaninchen wahrgenommen. Die Injektion wurde gut vertragen. Die eingespritzte Lösung ist durch Zusatz des Natriumsalizylats ca. 12-fach hyperton. Von der Natriumsulfatlösung und A. O. I. wurden entsprechend ihrer niedrigeren osmotischen Konzentration 20 ccm injiziert. Hinsichtlich der Verteilung des Natriumsalizylats auf den Organismus müssen wir unterscheiden zwischen dem Natriumsalizylat als solchem und der freien Salizylsäure. Salizylsäure ist lipoidlöslich, dringt also, wenn die Voraussetzung für ihre In-Freiheitsetzung gegeben ist, in die Zellen ein, während ihr Natriumsalz nicht lipoidlöslich ist und damit gänzlich andere Bedingungen für das Eindringen in die Gewebe zeigt. Wir wissen, daß immer dann, wenn im Organismus Entzündungsvorgänge bestehen, sich die freie Salizylsäure an diesen Stellen anhäuft, weil sie aus ihrem Alkalisalz durch die erhöhte Kohlensäurespannung des Gewebes und den erhöhten Säuregrad des Herdes in Freiheit gesetzt wird. Es sei hier auf die Anreicherung der Salizylsäure in entzündeten Gelenken bei akutem Gelenkrheumatismus hingewiesen.

Untersucht wurde der Einfluß folgender hypotoner Lösungen auf die Ausscheidung von Natriumsalizylat. Alle Lösungen waren, soweit es die Löslichkeit zuließ, 10-fach hyperton.

1. Natriumchloridlösung: 9,5 g Na Cl + 100,0 H_2O.
2. Traubenzuckerlösung: 52 g Traubenzucker Dextrose puriss. Merck. f. Infusionen + 100,0 ccm Aqua dest.
3. Natriumacetatlösung: 18,5 g CH_3COONa + 100,0 Aqu. dest.
4. Natriumsulfatlösg. gesättigt, ca. 5-fach hyperton.
5. Ringer-Acetatlösung, 1-fach Calcium. Die sogenannte Ringeracetatlösung enthält dieselben Kationen wie normale Ringerlösung. Die Kationen sind aber nicht an Chlorid, sondern an Acetat gebunden.
   Kalium aceticum 1,0.
   Natrium aceticum 35,5.
   Magnesium acetic. 0,24.
   Calcium acetic. 0,8.
   Aqua dest. ad 200,0.
6. Ringer-acetatlösung (10-fach Ca). In dieser Lösung ist der Calcium- und Magnesiumanteil um das 10-fache erhöht.
   Kalium acetic. 1,0.
   Natrium acet. 35,5.
   Magnesium acet. 2,4.

Calcium acet. 8,0.
Aqua bidest. ad. 200,0.

7. A. O. I. ist eine 5-fach hypertone Lösung, deren Hauptbestandteil Natriumacetat ist, daneben sind in der Lösung noch Natriumphosphat und Natriumsulfat und Jodphenol enthalten, das durch Umsetzung von Phenol mit Lugolscher Lösung entsteht. Die stark gepufferte Lösung hat einen P_H-Wert von 7,4.
8. Harnstofflösung: 14 g Harnstoff + 100 ccm H_2O.

Kombination von Natriumsalizylicum mit hypertonen Lösungen.

In den folgenden Versuchen, deren Ergebnisse in Tabelle 2 wiedergegeben sind, wurde Natrium salicylicum gleichzeitig mit hypertonen Lösungen langsam intravenös injiziert. Wie aus den Versuchsergebnissen zu entnehmen ist, wird die Ausscheidung der Salizylsäure im Harn durch die hypertonen Lösungen stark verändert. Das gilt sowohl für die Gesamtausscheidung der Salizylsäure wie für den Ausscheidungsmodus.

Tabelle 2.

Von 0,5 g Natrium salizylicum wurden ausgeschieden:

Nr. Versuchsanordnung	innerhalb Std.	mg	Mittelwert pro Stunde	Gesamtmenge nach Std. in mg	Gesamtmenge nach Std. in %
1 Normalversuch	1 u. 2	32.0	16.0	32.0	6.4
	3 u. 4	24.0	12.0	56.0	11.2
	5 — 8	13.0	3.25	69.0	13.8
	9 — 24	12.0	0.0	81 0	16.2
2 Natriumchlorid	1 u. 2	23.7	11.85	23.7	4.7
	2 u. 4	19.0	45.0	113.7	22.7
	5 — 8	18.0	4.5	131.7	26.3
	9 — 24	0.0	0.0	131.7	26.3
3 Traubenzucker	1 u. 2	5.0	2.5	5.0	1.0
	3 u. 4	32.0	16.0	37.0	7.4
	5 — 8	40.0	10.0	77.0	15.4
	8 — 24	30.0	1.8	107.0	21.4
4 Natriumacetat	1 u. 2	48.0	24.0	48.0	9.6
	2 u. 4	40.0	20.0	88.0	17.6
	5 — 8	30.0	7.5	118.0	23.6
	9 — 24	0.0	0.0	118.0	23.6
5 Natriumsulfat	1 u. 2	19.6	9.8	19.6	3.9
	3 u. 4	17.0	8.5	36 6	7.3
	5 — 8	18.0	4.5	54.6	10.9
	8 — 24	16.0	1.0	70.6	14.1
6 Ringeracetat 1 fach Ca und Mg	1 u. 2	73.6	36.8	73.6	14.7
	2 u. 4	55.0	27.5	128.6	25.7
	5 — 8	34.0	8.5	162.6	32.5
	9 — 24	0.0	0.0	162.6	32.5
7 Ringeracetat 10 fach Ca und Mg	1 u. 2	92.0	46.0	92.0	18.4
	2 u. 4	64.0	32.0	156.0	31.2
	5 — 8	55.0	13.7	211.0	42.2
	8 — 24	0.0	0.0	211.0	42.2
8 A. O. I. Bertram	1 u. 2	46.0	23.0	46.0	9.2
	2 u. 4	52.0	26.0	98.0	19.6
	5 — 8	38 0	9.5	136.0	27.2
	8 — 24	0.0	0.0	136.0	27.2
9 Harnstoff	1 u. 2	0.0	0.0	0.0	0.0
	2 u. 4	0.0	0 0	0.0	0.0
	5 — 8	0.0	0.0	0.0	0.0
	8 — 24	0.0	0.0	0.0	0.0

Harnstoff verhindert bei der angewandten Menge von 0,5 g Natrium salizylicum pro Tier eine Ausscheidung vollkommen. Wir müssen hier annehmen, daß der Harnstoff der Salizylsäure bzw. ihrem Salz den Weg in die Zelle bahnt. Die Folge hiervon ist, daß die Salizylsäure im Körper restlos verarbeitet wird, sodaß sie nicht im Harn erscheint. Natriumsulfat verzögert die Ausscheidung der Salizylsäure besonders in den ersten 4 Stunden um ca. 35%. Das gleiche Verhalten beobachtete auch Goldmann[1]) in seiner in gleicher Weise wie in der vorliegenden Arbeit mit Rhodanid angestellten Versuchen. Worauf diese Wirkung des Sulfats beruht, läßt sich nicht entscheiden.

Eine gleichfalls stark verzögerte Ausscheidung der Salizylsäure tritt bei Darreichung von Traubenzucker ein. In den ersten zwei Stunden sind hier nur 16% der im Normalversuch ausgeschiedenen Salizylsäure im Harn erschienen. Eine vermehrte Ausscheidung bei einer gegenüber dem Kontrollversuch gesteigerten Ausscheidung setzt erst nach Ablauf von 2 Stunden ein. Vielleicht hängt diese gesteigerte Ausscheidung der Salizylsäure damit zusammen, daß der Traubenzucker innerhalb der ersten Stunden verbrannt wird und jetzt die Wirkung der Hypertonie verschwunden ist. Hierfür spricht vielleicht der Umstand, daß bei Anwendung von Traubenzucker eine Ausscheidung der Salizylsäure ähnlich wie im Normalversuch auch noch während der 9.—24. Stunde erfolgt. Bei Verwendung aller übrigen hypertonen Lösungen mit Ausnahme von Natriumsulfat, das eine Sonderstellung einnimmt, ist die Ausscheidung der Salizylsäure bereits in der 8. Stunde beendet.

Natriumchlorid hemmt in den ersten 2 Stunden die Salizylsäureausscheidung um ca. 25%. In der 3. und 4. Stunde erfolgt eine sehr starke Ausschwemmung der Salizylsäure, die in diesem Zeitraum ungefähr 70% der Gesamtausscheidung ausmacht.

Natriumacetat und A. O. I. Bertram, deren Hauptbestandteil ja Natriumacetat ist, führen zu einer nicht unerheblichen Beschleunigung der Salizylsäureausscheidung.

Weitaus am stärksten fördernd auf die Eliminierung der Salizylsäure wirken die Ringeracetatlösungen. Wir haben hier neben der Natriumacetatwirkung noch die gefäßabdichtende Wirkung des Calziums. Die Ausscheidung ist hier in der Ringeracetatlösung mit 10-fachem Calzium-Magnesiumgehalt ausgeprägter als mit 1-fachem Calzium-Magnesiumgehalt. Die Ausscheidung der Salizylsäure verläuft gegenüber dem Normalversuch 2—3 mal so stark. (Tabelle III).

Beobachten wir die Gesamtausscheidung der Salizylsäure von 24 Stunden, so sehen wir, daß nur 16% der zugeführten Salizylsäure erschienen sind. Die höchste Ausscheidung tritt mit 42,2% beim Ringeracetat mit 10-fach Calzium auf.

Tabelle 3.

Gesamtausscheidung: % des zugeführten Salizylats.

Nr.	Versuchsanordnung	nach 2 Std.	nach 4 Std.	nach 8 Std.	nach 24 Std.
1	Normalversuch	6.4 (7.2)	11.2 (14.0)	13.8 (26.0)	16.2 (26.0)
2	Natriumchlorid	4.7 (6.0)	22.7 (25.2)	26.3 (49 2)	26.3 (49.2)
3	Traubenzucker	1.0 (6.4)	7.4 (14.0)	15.4 (26.8)	21.4 (26.8)
4	Natriumsulfalt	9.6 (12.8)	17.6 (29.6)	23.6 (47.6)	23.6 (47.6)
5	Natriumsulfat	3 9 (4.3)	7.3 (11 6)	10.9 (27 5)	14.1 (27.5)
6	Ringeracetat 1 fach Ca und Mg	14.7 (30.4)	25.7 (48.4)	32.5 (65.0)	32.5 (65.0)
7	Ringeracetat 10 fach Ca und Mg	18.4 (19.0)	31.2 (39.4)	42.2 (61.4)	42.2 (61.4)
8	A. O. I. Bertram	9.2 (16.0)	19.6 (38.6)	27.2 (61.2)	27.0 (61.2)
9	Harnstoff	0.0 (2.4)	0.0 (8.8)	0.0 (12.4)	0.0 (12.4)

Ordnen wir die Gesamtausscheidung nach ihrer Höhe, so ergibt sich folgende Reihe:

Ringeracetat 10-fach Ca.
Ringeracetat 1-fach Ca.
A. O. I. Bertram.

Natriumchlorid.
Natriumacetat.
Traubenzucker.
Normalversuch.
Natriumsulfat.
Harnstoff.

Tabelle 4.

Gesamtausscheidung: % der Kontrolle.

Nr.	Versuchsanordnung	nach 2 Std.	nach 4 Std.	nach 8 Std.	nach 24 Std.
1	Normalversuch	100 (100)	100 (100)	100 (100)	100 (100)
2	Natriumchlorid	73 (83)	202 (180)	121 (189)	162 (189)
3	Traubenzucker	16 (89)	66 (100)	112 (103)	132 (103)
4	Natriumacetat	150 (178)	157 (211)	171 (183)	146 (183)
5	Natriumsulfat	61 (60)	65 (82)	79 (106)	87 (106)
6	Ringeracetat 1 fach Mg u. Ca	232 (422)	230 (346)	236 (250)	201 (250)
7	Ringeracetat 10 fach Mg u. Ca	288 (264)	278 (281)	308 (236)	260 (236)
8	A. O. I. Bertram	144 (222)	175 (276)	197 (235)	167 (235)
9	Harnstoff	0.0 (33)	0.0 (63)	0.0 (48)	0.0 (48)

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Das unterschiedliche Verhalten der erwähnten hypertonen Lösungen auf die Ausscheidung von intravenös zugeführtem

Natriumsalizylat läßt sich nur sehr schwer deuten. Die Auswahl der verwendeten hypertonen Lösungen wurde nach dem Gesichtspunkt der Quellung bzw. Entquellung von Gewebskolloiden im Sinne Hofmeisters vorgenommen. Harnstoff, der die Grenzmembranen der Zellen im Gewebe ohne weiteres durchdringt, verändert das Aussehen der Zellen nicht. Zu den quellend wirkenden Verbindungen gehören Natriumchlorid und Traubenzucker, sie führen in den ersten 2 Stunden zu einer verzögerten Ausscheidung das Salizylsäure. Sehr stark entquellende Eigenschaften haben die Ringeracetatlösungen. Bei ihnen ist die Ausscheidung der Salizylsäure stark beschleunigt. Man könnte also die Annahme machen, daß durch Gewebsabdichtung der Salizylsäure das Eindringen ins Gewebe versperrt wird, sodaß sich hieraus eine verstärkte Ausscheidung ergibt. A. O. I. Bertram und Natriumacetat, deren entquellende Wirkung schwächer ist als Ringeracetat müßten demnach die Ausscheidung auch weniger stark beschleunigen, was auch in der Tat der Fall ist. Harnstoff, der die Salizylsäure leicht ins Gewebe eintreten läßt, verhindert jegliche Ausscheidung. Da Natriumsulfat, das sehr stark entquellende Eigenschaften besitzt, sogar am Ende der Hofmeister'schen Reihe steht, fällt vollkommen aus der Reihe, so ergibt sich hieraus, daß überhaupt keine Beziehung zur Hofmeister'schen Reihe besteht. Die Ursache für die Sonderstellung des Natriumsulfats bedarf daher weiterer Untersuchungen.

Schweitzer[1]), der die Ausscheidung von intraabdominal zugeführtem Natriumsalizylat und ihre Veränderung durch gleichzeitig intraabdominal zugeführten hypertonen Lösungen untersuchte, kam zu fast gleichen Feststellungen. In Tabelle 3 und 4 sind die einzelnen Ergebnisse und die Schweitzer's gegenübergestellt. Die Ergebnisse Schweitzer's sind in den Tabellen durch Klammern gekennzeichnet. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß die Ausscheidung von intraabdominal zugeführtem Natriumsalizylat erheblich schneller verläuft als die von intravenös zugeführtem Natriumsalizylat. In allen Fällen ist bei intraabdominaler Zufuhr die Ausscheidung bereits nach 8 Stunden beendet, bei intravenöser, subkutaner und peroraler Zufuhr dagegen erst nach 24 Stunden. Bemerkenswert ist, daß der Ausscheidungsmodus bei intraabdominaler Zufuhr trotz der erhöhten Ausscheidung bei Verwendung der verschiedensten hypertonen Lösungen der gleiche ist wie bei intravenöser Zufuhr. Hervorzuheben ist ferner, daß bei intraabdominaler Zufuhr in Gegenwart von Harnstoff im Gegensatz zur intravenösen Zufuhr ein geringer Teil der Salizylsäure im Harn erscheint. Die Versuche mit intravenöser und intraabdominaler Zufuhr von

Salizylsäure ergänzen sich gegenseitig. Ihre Beweiskraft scheint dadurch gesichert, daß die Versuche zur gleichen Zeit, bei gleicher Ernährung der Tiere und zur selben Jahreszeit (Sommer-Grünfütterung) angestellt wurden.

Wie aus dieser Arbeit hervorgeht, wird die Ausscheidung von Giften durch hypertone Lösungen weitgehend verändert. Da diese Wirkung in der verschiedene Verteilung im Organismus zu suchen ist, so ist möglich, diese Erkenntnis auch therapeutisch auszuwirken. Spielen sich Krankheitsprozesse im Gewebe ab, so ist es notwendig, daß die therapeutisch verwendeten Mittel auch in hinreichender Menge an den Ort der Wirkung gelangen. In diesem Falle wäre eine Kombination mit Harnstoff angezeigt, z. B. bei Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus. Handelt es sich aber darum, einen Erreger im Blut zu treffen, so ist ein längeres Verweilen der injizierten Lösung im Blute anzustreben, ohne daß das Mittel in größerem Umfange ins Gewebe eintritt und hier seine Giftwirkung entfaltet. In diesem Falle wäre eine Kombination des verwendeten Mittels mit Ringeracetat angezeigt.

Zusammenfassung.

Durch intravenöse Zufuhr von hypertonen Lösungen wird die Ausscheidung von gleichzeitig intravenös zugeführtem Natrium salizylicum stark verändert. Ringeracetate erhöhen die Ausscheidung auf das 2—2½-fache, A. O. I. Bertram und Natriumchlorid um rund 65%, Traubenzucker und Natriumacetat um rund 40%. Natriumsulfat verzögert deutlich die Ausscheidung, während in Gegenwart von Harnstoff keinerlei Salizylsäure im Harn erscheint.

Lebenslauf.

Ich wurde am 1. Dezember 1909 zu Greven in Westf. geboren. Nach bestandenem Abitur am staatl. Gymnasium zu Meppen begann ich im Frühjahr 1930 das medizinische Studium. Nach Besuch der Universitäten in Berlin, Wien und Münster bestand ich 1933 in Münster das medizinische Vorexamen und im Februar 1936 das medizinische Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant war ich an den städtischen Krankenhäusern in Rathenow und Hamburg tätig. Die Bestellung als Arzt erhielt ich am 1. 4. 1937.